

Genetic Dyslipidemia



ศ. นพ. วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ

สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด มีทั้งส่วนที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมและส่วนที่เกิดจากสิ่งแวดล้อม ในอดีต มีการแบ่งชนิดของความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดโดยใช้ Fredrickson classification แต่ในปัจจุบันไม่นิยมใช้แล้ว เนื่องจากความรู้ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ทำให้มีการค้นพบสาเหตุทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดความผิดปกติของไขมันในเลือดมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกิดจากยีนเดี่ยว (monogenic cause) ทำให้การจำแนกชนิดของความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด แบ่งได้ง่าย ๆ ดังนี้

ความผิดปกติ	ตัวอย่างโรค
การเพิ่มขึ้น	
ระดับ LDL สูง	Familial hypercholesterolemia
ระดับ triglyceride สูง	Chylomicronemia
ระดับ HDL สูง	Hyperalphalipoproteinemia
การลดลง	
ระดับ LDL ต่ำ	Hypobetalipoproteinemia
ระดับ triglyceride ต่ำ	Familial combined hypolipidemia
ระดับ HDL ต่ำ	Hypoalphalipoproteinemia

Familial hypercholesterolemia (FH) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่สร้าง LDL receptor ทำให้ระดับ LDL cholesterol สูงขึ้น เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตั้งแต่อายุน้อย เกณฑ์การวินิจฉัยยังมีความหลากหลายในแต่ละประเทศ ส่วนใหญ่อาศัยประวัติ การตรวจร่างกายพบ tendon xanthoma การตรวจพบระดับ LDL cholesterol สูง และการตรวจทาง molecular genetics ที่พบการกลายพันธุ์ของยีนที่สร้าง LDL receptor นอกจากนี้ ยีนอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ LDL receptor

เช่น ยีน APOB, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5 และ ABCG8 ทำให้มีอาการและอาการแสดงคล้ายกับที่เกิดจากความผิดปกติของยีนที่สร้าง LDL receptor ได้เช่นเดียวกัน แต่ความผิดปกติของยีน LDLRAP1 ทำให้เกิดโรค autosomal recessive hypercholesterolemia และ ความผิดปกติของยีน ABCG5 และ/หรือ ABCG8 ทำให้เกิดโรค sitosterolemia ซึ่งทั้งสองโรคนี้นี้ ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ซึ่งแตกต่างจาก FH ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant

สาเหตุที่ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ ความผิดปกติของยีน LPL, APOC2, APOA5, LMF1 และ GPIHBP1 ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมาก เกิดภาวะ chylomicronemia syndrome และตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้ ข้อมูลการศึกษาในคนไทยที่ผู้วิจัยรวบรวมคนไข้ที่มีระดับ triglyceride สูงมาก (≥ 10 mM หรือ 886 mg/dL) พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน LPL และ APOA5 ได้บ่อยถึงประมาณ 1 ใน 3 ของคนไข้ที่ศึกษา แต่ไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน APOC2 เลย สำหรับยีน GPIHBP1 พบได้เป็นส่วนน้อย

สาเหตุทางพันธุกรรมที่ทำให้ระดับ HDL cholesterol สูงได้แก่การเปลี่ยนแปลงของยีน CETP, LIPC และ LIPG การศึกษาในคนไทยที่ผู้วิจัย

รวบรวมคนไข้ที่มีระดับ HDL cholesterol สูงมาก (≥ 100 mg/dL) พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน CETP และ LIPC ได้บ่อยประมาณ 1 ใน 4 ของคนไข้ที่ศึกษา แต่ไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน LIPG ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างจากที่เคยมีรายงานในคนผิวขาว

สาเหตุทางพันธุกรรมที่ทำให้ระดับ HDL cholesterol ต่ำ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของยีน APOA1, LCAT และ ABCA1 ส่วนสาเหตุทางพันธุกรรม

ที่ทำให้ระดับ LDL cholesterol ต่ำ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของยีน APOB, PCSK9 และ MTTP สำหรับสาเหตุทางพันธุกรรมที่ทำให้ระดับ triglyceride ต่ำ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของยีน APOC3, ANGPTL3 และ ANGPTL4

สรุปการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีนต่าง ๆ ที่ทำให้ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ดัง (รูปที่ 1)

ในประเทศไทย เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือดมากขึ้น ซึ่งทำให้เกิดความรู้ใหม่ที่จำเพาะสำหรับประชากรชาวไทย ความรู้ทางด้านการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่ทำให้ระดับไขมันในเลือดผิดปกตินี้สามารถนำไปสู่การค้นพบเป้าหมายใหม่ที่น่าไปสู่การรักษาหรือยาใหม่ๆ เพื่อปรับเปลี่ยนระดับไขมันในเลือด เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจในที่สุด CVM

Abnormalities	Genes involved
1. Increase	
: LDL	LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8
: Triglyceride	LPL, APOC2, APOAV, GPIHBP1, LMF1
: HDL	CETP, LIPC, LIPG
2. Decrease	
: HDL	APOA1, LCAT, ABCA1
: LDL	APOB, PCSK9, MTTP
: Triglyceride	APOC3, ANGPTL3, ANGPTL4

รูปที่ 1

เอกสารอ้างอิง

- Plengpanich W, Siriwong S, Khovidhunkit W. Two novel mutations and functional analyses of the CETP and LIPC genes underlying severe hyperalphalipoproteinemia. *Metabolism*. 2009;58:1178-84.
- Plengpanich W, Le Goff W, Poolsuk S, Julia Z, Guerin M, Khovidhunkit W. CETP deficiency due to a novel mutation in the CETP gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes. *Atherosclerosis*. 2011;216:370-3.
- Khovidhunkit W, Chartyingcharoen P, Siriwong S, Limumpornetch P, Plengpanich W. Resequencing CETP, LIPC and LIPG genes in Thai subjects with hyperalphalipoproteinemia. *American Journal of Cardiology*. 2012;110:62-6.
- Plengpanich W, Tongkobpetch S, Shotelersuk V, Le Goff W, Khovidhunkit W. Functional characterization of novel variants in the CETP promoter and the LIPC gene in subjects with hyperalphalipoproteinemia. *Clinica Chimica Acta*. 2013;416:92-5.
- Plengpanich W, Young SG, Khovidhunkit W, Bensadoun A, Karnman H, Ploug M, Gardsvoll H, Leung CS, Adeyo O, Larsson M, Muanpetch S, Charoen S, Fong LG, Niramitmahapanya S, Beigneux AP. Multimerization of GPIHBP1 and Familial Chylomicronemia from a Serine-to-Cysteine Substitution in GPIHBP1's Ly6 Domain. *J Biol Chem*. 2014 Jul 11;289(28):19491-9.
- Khovidhunkit W, Charoen S, Kiateprungvej A, Chartyingcharoen P, Muanpetch S, Plengpanich W. Rare and common variants in LPL and APOA5 in Thai subjects with severe hypertriglyceridemia: A resequencing approach. *J Clin Lipidol*. 2016 May-Jun;10(3):505-511.